

А.И. Бондаренко, А.А. Филанович,
О.Э. Шураева

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ОБОЛОЧКИ (КАПСУЛЫ) НА РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В КАПСУЛАХ ПО ТЕСТУ “РАСТВОРЕНИЕ”

Совместное предприятие “Минскинтеркапс”,
Минск, Республика Беларусь

Изучено влияние интерферирующего действия материала ТЖК на величину абсорбции в УФ-области при проведении анализа лекарственных препаратов в капсулах (левомицетина, каптоприла, анальгина, пирарцетама) по тесту “Растворение” и даны рекомендации по использованию этого влияния при разработке методик анализа лекарственных веществ спектрофотометрическим методом по тесту “Растворение”.

В настоящее время большое внимание в оценке качества лекарственных средств придается тесту “Растворение”. Особенностью анализа инкапсулированных лекарственных форм по данному тесту является то, что в раствор помимо действующих веществ переходят компоненты твердой желатиновой капсулы (ТЖК). ГФ XI [1] не акцентирует своего внимания на этом вопросе. Между тем Фармакопея США [2] (USP 24WT 19, 2000, р. 1943) указывает, что в случае, когда оболочка капсул мешает анализу, следует максимально полно очистить от содержимого не менее 6 капсул, растворить их в установленном объеме жидкости, используемой в качестве среды растворения, а затем выполнять контрольный анализ согласно рекомендациям соответствующей частной фармакопейной статьи. При этом результаты анализа могут быть завышенными не более, чем на 25%.

В отечественной фармацевтической практике значительное количество инкапсулированных лекарственных препаратов по тесту “Растворение” анализируется методом спектрофотометрии. Поэтому представляется важным оценить влияние ТЖК на показатели теста “Растворение” при анализе этой группы лекарственных препаратов.

Цель настоящей работы – изучение спек-

тральных характеристик растворов капсул в зависимости от размера, окраски капсул, среды растворения, интерферирующего влияния желатина и других факторов при анализе анальгина, каптоприла, пирарцетама и левомицетина в капсулах спектрофотометрическим методом по тесту “Растворение”.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Объектом исследования служили: желатин (ГОСТ 23058-89, с. 6308/В, Италия); ТЖК производства СП “Минскинтеркапс”: № 0 с. 411099 (белые), № 0 с. 07012000 (желтые), № 1 с. 06012000 (красно-оранжевые), № 1 с. 390898 (красные), № 1 с. 441199 (желто-зеленые), а также инкапсулированные лекарственные препараты производства СП “Минскинтеркапс”: капсулы анальгина 0,25 г (ВФС 42Б-37-96), с. 081098; капсулы каптоприла 0,025 г (ВФС 42Б-242-98), с. 031198; капсулы пирарцетама 0,40 г (ВФС 42Б-38-96), с. 010399; капсулы левомицетина 0,25 г (ВФС 42Б-46-97), с. 04012000.

В качестве стандартных образцов использовали субстанции анальгина (ФС 42-2085-89), каптоприла (Ph.Eur., 1997, р. 535/ ВР 93), пирарцетама (ФС 42-1943-99), левомицетина (ФС 42-2786-91; Ph.Eur., 1997, р. 592).

Измерение оптической плотности производили на спектрофотометре “Hewlett Packard” (Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении спектральных характеристик растворов ТЖК применялись различные среды растворения: вода очищенная, 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной и 0,01 М раствор натрия гидроксида.

По результатам анализа установлено (табл. 1; рис.), что УФ-спектр раствора капсул (1-6 штук в 1000 мл растворителя при последующем 5-25-кратном разведении) имеет 2 максимума: основной – в воде при длине волны менее 200 нм и второй по значимости – при длине волны 252-256 нм. В кислой среде наблюдаются практически те же максимумы (соответственно 200-204 нм и 253-257 нм). В щелочной среде пики несколько смещаются в сторону длинноволновой час-

ти спектра: основной пик определяется при длине волны 208-211 нм, второй пик – при длине волны 294-296 нм. В кислой среде наблюдается уменьшение интенсивности поглощения раствором ТЖК.

В области 200-225 нм оптическая плотность (В) растворов ТЖК независимо от среды растворения достигает высоких значений. Так, при растворении одной пустой капсулы № 0 белого цвета в 1000 мл воды при 200 нм значение О составляет $3,4353 \pm 0,0600$, а при 5-кратном разбавлении того же раствора – $0,8685 \pm 0,0826$, т.е. уменьшается в 4 раза. По мере увеличения длины волны

оптическая плотность раствора быстро падает и при длине волны 250 нм значения О для указанных растворов составляют уже соответственно $0,1076 \pm 0,0008$ и $0,0152 \pm 0,0055$, т.е. значение О уменьшается почти в 32 раза в первом случае и в 57 раз при разбавлении раствора. Далее оптическая плотность раствора капсул существенно не меняется вплоть до 800 нм. Таким образом, между величинами оптической плотности и концентрацией растворов ТЖК строгая прямопропорциональная зависимость четко не прослеживается, что предполагает в каждом анализе приготовление своего контрольного раствора.

Таблица 1

Влияние растворителя на спектральные характеристики растворов ТЖК

ТЖК	Условия приготовления раствора	Пики в области 200-350 нм**
ТЖК №0, белая, с. 411099	6 ТЖК в 1000 мл воды*; 10 мл фильтрата до 50 мл 0,1 М HCl	$204,3 \pm 0,3$ $255,3 \pm 0,3$
ТЖК №0, белая, с. 411099	1 ТЖК в 1000 мл воды; 10 мл фильтрата до 50 мл 0,1 М HCl	$200,0 \pm 0$ 254 ± 1
ТЖК №0, белая, с. 411099	6 ТЖК в 1000 мл воды	255 ± 0
ТЖК №0, желтая, с. 0760012000	6 ТЖК в 1000 мл воды	254 ± 0
ТЖК №0, красно-оранжевая, с. 064012000	6 ТЖК в 1000 мл воды	$253,7 \pm 0,3$
ТЖК №0, белая, с. 411099	1 ТЖК в 1000 мл воды	254 ± 0
ТЖК №0, белая, с. 411099	6 ТЖК в 1000 мл воды; 10 мл фильтрата до 50 мл водой	254 ± 0
ТЖК №0, белая, с. 411099	2 ТЖК в 1000 мл воды; 10 мл фильтрата до 50 мл водой	$256,3 \pm 0,3$
ТЖК №1, белая, с. 411099	2 ТЖК в 1000 мл воды; 10 мл фильтрата до 50 мл водой	254 ± 0
ТЖК №0, белая, с. 411099	1 ТЖК в 1000 мл воды; 10 мл фильтрата до 50 мл водой	$254,8 \pm 1,6$
ТЖК №0, белая, с. 411099	6 ТЖК в 1000 мл воды; 10 мл фильтрата до 50 мл 0,01М NaOH	$210,7 \pm 0,3$ $295,7 \pm 0,3$
ТЖК №0, белая, с. 411099	1 ТЖК в 1000 мл воды; 10 мл фильтрата до 50 мл 0,01М NaOH	$207,7 \pm 0,3$ 296 ± 0
ТЖК №0, белая, с. 411099	6 ТЖК в 1000мл; 2,5 мл фильтрата до 50 мл 0,01М NaOH	$208,7 \pm 0,3$ 296 ± 0

Примечание:

*) под понятием “вода” здесь и далее имеется в виду вода очищенная по ФС 42-2619-97;

**) в области 350-800 нм выраженных максимумов не отмечено.

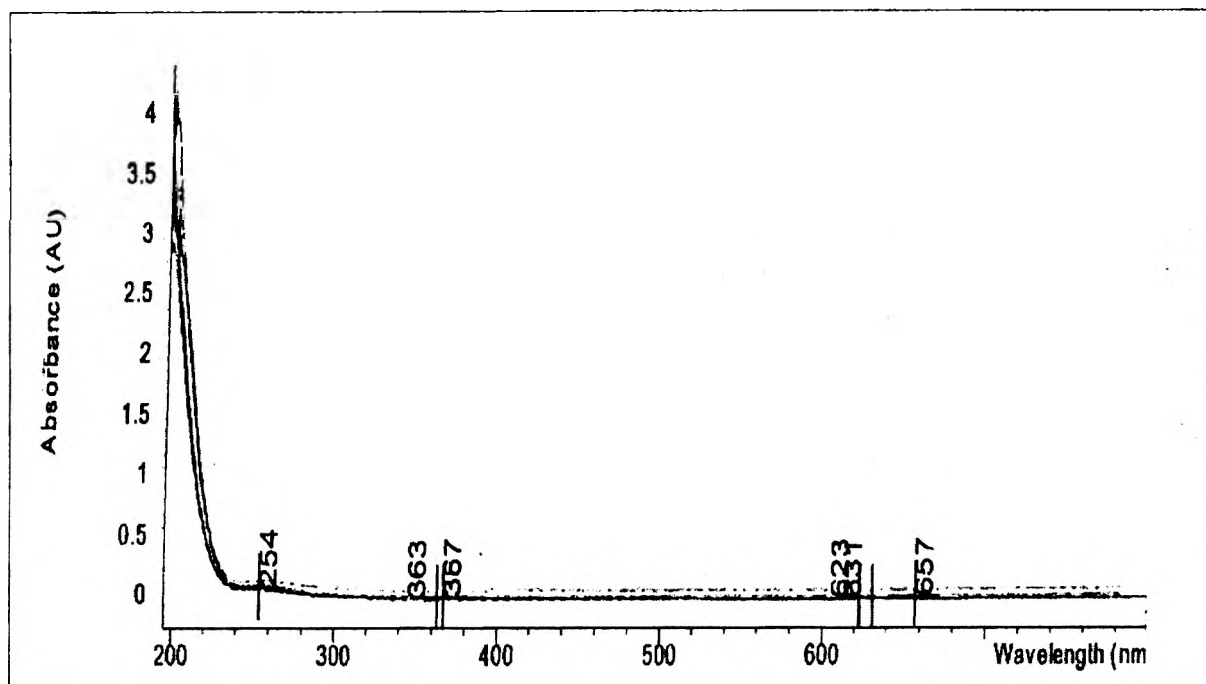


Рис. УФ-спектр раствора ТЖК (1 ТЖК в 1000 мл воды):

а, б – ТЖК № 0 белого и желтого цвета; в, г, д – ТЖК № 1 красного, красно-оранжевого, желто-зеленого цвета

Наиболее существенный вклад в УФ-спектр раствора капсулы оказывает желатин. Для подтверждения этого тезиса одну капсулу № 0 (масса 100 капсул – $9,2 \pm 0,5$ г; одна капсула № 0 содержит около $0,0764 \pm 0,0004$ г желатина) растворяли в 1000 мл воды. Затем 10 мл фильтрата переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили объем раствора до метки водой. Контролем служил раствор чистого желатина (ГОСТ 23058-89, с. 6308/В, Италия, используемый СП “Минскинтеркапс” для производства ТЖК), соответствующего по концентрации раствору ТЖК ($0,0153$ - $0,0181$ г в 250 мл воды с последующим 5-кратным разведением фильтрата тем же растворителем). Анализ абсорбции обоих растворов при длине волны 200 и 250 нм показал, что их оптическая плотность (табл. 2) при одинаковых длинах волн различается мало (разница в опытах может быть обусловлена трудностью расчета количества желатина в капсуле).

Более выраженные различия наблюдаются при измерении оптической плотности растворов пустых желатиновых капсул, отличающихся размером. Так, растворы ТЖК № 0 характеризуются большей интенсивностью поглощения, чем растворы ТЖК № 1 (масса 100 капсул № 0 $9,2 \pm 0,5$ г, № 1 – $6,8 \pm 0,5$ г (разница в массе в 1,37 раза)). Оптическая плотность раствора одной капсулы

№ 0 и № 1 в 1000 мл воды характеризуется величинами оптической плотности соответственно: 3,10-3,50 и 2,71-2,94 при длине волны 200 нм (разница в оптической плотности 1,17) и 0,41-0,47 и 0,32-0,33 при длине волны 225 нм (разница в оптической плотности в среднем 1,35 раза), т.е. оптическая плотность раствора при длине волны 225 нм практически пропорциональна массе капсул.

Существенное значение может иметь число желатиновых капсул, используемых в тесте “Растворение”. Чем выше это число, тем больше ошибка анализа, связанная с влиянием растворов ТЖК на оптическую плотность испытуемого раствора.

Окраска ТЖК практически не влияет на величину оптической плотности раствора желатиновых капсул (табл. 3, рис.).

Величина интерферирующего влияния ТЖК во многом связана с кратностью разведения исходного раствора, полученного после растворения инкапсулированных лекарственных форм в заданном объеме растворителя в сосуде аппарата по тесту “Растворение”. Так, если в состав лекарственного препарата входит активное вещество в малой дозировке (например, капсулы Нифедипина-МИК 0,01 г), то, как правило, оптическую плотность фильтрата измеряют без предварительного разведения. В этом случае ве-

Таблица 2

Зависимость оптической плотности растворов ТЖК от среды растворения

Число ТЖК, условия подготовки раствора по тесту «Растворение»	200 нм	Оптическая плотность при длине		275 нм
		волны:		
		225 нм	250 нм	
1 ТЖК №0 1 ТЖК №0 в 1000 мл воды, 10 мл фильтрата до 50 мл водой	0,8685±0,0826	0,0818±0,0066	0,0152±0,0055	0,0096±0,0033
2 ТЖК №0 2 ТЖК в 1000 мл воды, 10 мл фильтрата до 50 мл водой	1,5847±0,0789	0,1318±0,0083	0,0193±0,0046	0,0097±0,0044
1 ТЖК №0 1 ТЖК в 1000 мл воды, 10 мл фильтрата до 50 мл 0,1М НС1	0,7002±0,0542	0,0746±0,0088	0,0194±0,0068	0,0152±0,0061
6 ТЖК №0 6 ТЖК в 1000 мл воды, 10 мл фильтрата до 50 мл водой	3,1765±0.2326	0,3816±0,0637	0,0891±0,0015	0,0556±0,0019
6 ТЖК №0 6 ТЖК в 1000 мл воды, 10 мл фильтрата до 50 мл 0,1М НС1	1,7314±0,0364	0,4033±0,0269	0,0800±0,0019	0,0524±0,0017
Желатин с. 6308/В 0,0166 г в 250 мл воды, 10 мл фильтрата до 50 мл водой	0,7104±0,0391	—	—	—

Таблица 3

Влияние красителя на показатели оптической плотности раствора ТЖК по тесту «Растворение»

ТЖК (1 ТЖК в 1000 мл воды)	Оптическая плотность при длине волны	
	200 нм	250 нм
ТЖК №1:		
красно-оранжевые (Е 171, Е 133, Е 129, Е 104) с. 0646012000	2,7094±0,0356	0,0816±0,0001
красные (Е 171, Е 129) с. 391100898	2,9447±0,0008	0,0742±0,0036
желто-зеленые (Е 171, Е 104, Е 110.Е 133) с. 44121199	2,8988±0,0277	0,0865±0,0010
ТЖК №0:		
белые (Е 171) с. 06012000	3,4353±0,0600	0,1077±0,0008
желтые (Е 171, Е 110.Е 104) с. 0760012000	3,7021±0,2357	0,1166±0,0084

роятность влияния компонентов капсул на результаты анализа очень высокая. Если в состав лекарственного средства входит значительное количество активной субстанции, фильтрат предварительно разбавляют; параллельно происходит и разбавление компонентов капсулы, из которой высвобождалось активное вещество, и влияние ТЖК на результаты анализа будет малосущественным.

Тезис можно проиллюстрировать следующими примерами. По первоначальному варианту теста “Растворение” для капсул каптоприла-МИК 0,025 г было предусмотрено брать две капсулы и растворять их в 1000 мл воды. Затем 10 мл фильтрата переносилось в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили до метки тем же растворителем и измеряли оптическую плотность полученного раствора. Совокупность интерферирующих факторов (аналитическая длина волны 200 нм; невысокая кратность разведения – в 5 раз; использование двух капсул) привела к тому, что ошибка, связанная с оболочкой капсул, при этом составила 277,0%. В результате пришлось отказаться от спектрофотометрического метода определения высвободившегося каптоприла.

В то же время для анализа капсул пирацетама 0,40 г метод УФ-спектрофотометрии является валидным, несмотря на то, что определение ведется при длине волны 209 нм в среде 0,01 М раствора натрия гидроксида и максимум поглощения раствора капсулы приходится на этот растворитель. Объясняется это тем, что активное вещество входит в состав лекарственной формы в количестве 0,40 г, а приготовление раствора для анализа по тесту “Растворение” ведется по схеме: одна капсула растворяется в 1000 мл воды, затем 2,5 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводится до метки 0,01 М раствором натрия гидроксида. Только после этого определяют оптическую плотность исследуемого раствора. В итоге используется одна капсула, а исходный раствор разбавляется в 20 раз. Ошибка, связанная с влиянием капсулы, ниже, чем в предыдущем случае (всего $21,9 \pm 7,8\%$). Это ниже показателя, установленного GMP 24 (25%). Однако, поскольку эти величины близки, то и в этом случае следует проводить все же контрольный опыт с очищенными ТЖК и вносить соответствующие коррективы в результаты анализа.

При анализе капсул анальгина 0,25 г по тесту “Растворение” методом УФ-спектрофотометрии используется раствор двух капсул в 1000 мл воды. 1 мл фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл; объем раствора доводят до метки этанолом 95%. В среде этанола капсула имеет максимум поглощения 209 ± 7 нм. Поскольку аналитической является длина волны 266 нм и исходный раствор разбавляется в 25 раз, влияние капсулы не существенно и ошибка определения составляет всего $4,1 \pm 2,5\%$. Контрольный опыт в этом случае проводить излишне.

При анализе капсул левомецетина 0,25 г в качестве аналитической используется длина волны 278 нм. В этой области влияние материала капсул еще менее существенно. Кроме того, исходный раствор капсул (одна капсула в 1000 мл воды) разбавляется в 25 раз. При этом ошибка, связанная с желатиновой капсулой, еще меньше и составляет менее 1% ($0,6 \pm 0,2\%$). Таким образом, проведение контрольного опыта в этом случае представляется нерациональным.

В отечественной фармацевтической практике нормативы по этому вопросу отсутствуют. Однако, сложилась такая традиция, что показатель по тесту “Растворение” в нормативных документах не превышает 115%. Если этот показатель более высокий, проведение контрольного опыта обязательно.

Растворение очищенных ТЖК для проведения контрольного опыта можно проводить не в сосуде аппарата для теста “Растворение”, а в мерной колбе требуемой вместимости. Оптическая плотность полученных растворов примерно одинакова. Однако ошибка при растворении в мерной колбе меньше в первую очередь из-за способности очищенной ТЖК, имеющей малую массу, к флотации и последующему налипанию на верхний внутренний край корзинки. При этом значительная часть оболочки остается нерастворенной в отличие от наполненной ТЖК, имеющей при растворении иные гидродинамические свойства. Превосходство растворения ТЖК для контрольного опыта в колбе по сравнению с сосудом “Вращающейся корзинки” или лопатки по тесту “Растворение” подтверждается уровнем достоверности ($P = 99,0\%$).

Таким образом, при анализе инкапсулированных лекарственных форм по тесту “Растворение” с использованием метода УФ-спектрофо-

тометрии следует принимать во внимание описанное интерферирующее действие ТЖК. Учитывая такие модулирующие факторы как величина аналитической длины волны, количество растворяемых капсул, кратность разведения фильтрата исходного раствора, полученного после растворения желатиновых капсул, можно прогнозировать величину возможной ошибки и в случае необходимости проводить контрольный опыт для внесения соответствующих поправок. Поэтому, для капсул каптоприла-МИК 0,025 г использование УФ-спектрофотометрии в тесте "Растворение" является нерациональным; для капсул пирacetama 0,4 г следует проводить контрольный опыт; анализ капсул анальгина 0,25 г и капсул левомицетина 0,25 г по данному тесту можно проводить без поправки на поглощающую способность ТЖК.

Использование полученных экспериментальных данных в практической работе позволит более точно трактовать результаты, получаемые в ходе анализа по тесту "Растворение".

ВЫВОДЫ

1. Интерферирующее влияние ТЖК на результаты теста "Растворение" при использовании УФ-спектрофотометрии связано с высокой поглощающей способностью материала ТЖК (желатин) в области 200-225 нм. С увеличением длины волны это влияние существенно ослабевает.
2. Среди факторов, определяющих величину ошибки, связанной с ТЖК в тесте "Растворение", преобладающими являются величина

аналитической длины волны, число используемых желатиновых капсул и кратность разведения раствора, полученного по окончании растворения дозированной единицы. Менее выраженное влияние оказывает размер ТЖК и среда растворения. Не оказывают существенного влияния на результаты анализа красители и другие компоненты желатиновой капсулы.

3. Анализ интерферирующего эффекта ТЖК по тесту "Растворение" капсул анальгина 0,25 г., капсул каптоприла 0,025 г., капсул пирacetama 0,40 г. и капсул левомицетина 0,25 г позволяет рекомендовать при анализе спектрофотометрическим методом лекарственных средств по тесту "Растворение" учитывать влияние ТЖК на аналитическую величину теста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея СССР XI изд. - М.: Медицина, 1987. - вып. 2.
2. The United States Pharmacopeia / National Formulary. 24/19.2000.

SUMMARY

A.I. Bondarenko, A.A. Filanovich, O.E. Shurayeva

Interfering influence of HGC substance on absorption in UV-spectmm has been studied while carrying out the test *Solubility* for medical preparations in capsules (Levomycetin, Captopril, Analgin, Piracetam).

The recommendations have been advised for using said influence in developing the methods of analysis of medical preparations by using spectrophotometry in the test *Solubility*.